

TRAUMA, CIRURGIA E MEDICINA INTENSIVA

EDIÇÃO X

Capítulo 21

NALOXONA: MANEJO DA OVERDOSE E ABUSO DE OPIOIDES - PERSPECTIVA CLÍNICA

ISABELA VUELMA FESTA¹
RODRIGO NORA RUSCHEL¹
MARIA FERNANDA GONÇALVES MEIRELLES FERNANDES¹
PEDRO FURMANN FOGAÇA¹
MARIANA ZIMMERMANN VIANNA¹
BERNARDO ROMAGNA BERTO¹
JONAS CARVALHO REIS¹
FELIPE HAMANN BAPTISTA¹
JÚLIA SILVESTRI¹
MATHEUS BRATHWAITE SCHMITT¹
BÁRBRA LINDENMEYER WELTER¹
PEDRO MARIN DE CARVALHO¹
JÚLIA DOS SANTOS GARCIA¹
GUILHERME KRIPKA¹
PIETRA SOUSA VILLETTI¹

¹Discente - Medicina na Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Palavras-chave: Naloxona; Opioides; Overdose.

DOI

10.59290/2455120811

EDITORA
P PASTEUR

INTRODUÇÃO

A crescente mortalidade associada ao uso de opioides, especialmente de origem sintética como o fentanil e seus análogos, configura uma crise de saúde pública de proporções globais. Diante desse cenário, a naloxona, antagonista competitivo dos receptores μ -opioides, emerge como o principal recurso terapêutico para a reversão da depressão respiratória aguda, consolidando-se como uma intervenção de alto impacto clínico e social. Este capítulo abordará a relevância da naloxona no enfrentamento da crise dos opioides sob uma perspectiva integrada, que abrange sua farmacologia, diretrizes de uso e evidências de efetividade em contextos clínicos e comunitários. Inicialmente, será discutida sua importância histórica e epidemiológica, destacando o papel da naloxona na redução da mortalidade em programas de distribuição e educação em overdose. Em seguida, serão revisadas suas propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas, com ênfase na variabilidade individual, nas diferenças entre vias de administração (intranasal, intramuscular e intravenosa) e nas implicações clínicas de sua curta meia-vida frente aos opioides de ação prolongada. Por fim, o capítulo apresentará as recomendações práticas e diretrizes atuais para o manejo da overdose, incluindo estratégias de titulação, monitorização e resposta a opioides sintéticos potentes. A partir da análise crítica de revisões recentes, o texto propõe uma visão atualizada da naloxona como ferramenta central na mitigação da crise de opioides e destaca a necessidade de expansão de políticas públicas que assegurem sua ampla disponibilidade e uso racional (RAZAGHIZAD *et al.*, 2021).

O objetivo deste estudo foi sintetizar as propriedades da Naloxona, bem como seu uso e suas diretrizes mais recentes.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura de caráter abrangente e detalhado. A busca foi sistematicamente realizada nas principais bases de dados biomédicas e científicas, a saber: PubMed, Embase e SciELO (*Scientific Electronic Library Online*), reconhecidas por sua vasta e diversificada indexação de periódicos internacionais e nacionais. Adicionalmente, para garantir a relevância clínica e a contextualização prática, foram consultados documentos e diretrizes técnicas da *Toxbase*, que é uma fonte crucial de informações toxicológicas e clínicas no Brasil. A estratégia de busca foi cuidadosamente planejada, utilizando uma combinação estratégica de Termos de Assunto Médicos (*MeSH Terms*) e palavras-chave em inglês e português. Os termos chave utilizados incluíram: naloxone, naloxona, overdose por opioides, intoxicação por opioides, uso abusivo de opioides, *opioid overdose*, *opioid use disorder*, *opioid intoxication*, e *harm reduction*. Essa combinação visou maximizar a recuperação de artigos pertinentes, abordando tanto a intervenção quanto o contexto de saúde pública e uso problemático. A pesquisa abrangeu um período de tempo recente e clinicamente relevante, de 2015 a 2025, garantindo a inclusão das mais atuais evidências, diretrizes e inovações no manejo e prevenção. Foram critérios de inclusão para a seleção dos materiais: artigos de pesquisa originais, revisões de literatura, diretrizes clínicas e relatórios técnicos de agências de saúde reconhecidas, que abordassem especificamente o uso clínico da naloxona, sua efetividade no manejo da overdose aguda de opioides e sua relevância no enfrentamento do abuso e da desordem por uso de opioides. A exclusão limitou-se a editoriais, cartas ao editor e estudos que não fossem foco principal no uso da naloxona ou em seu impacto na crise de opioides.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Farmacocinética e Farmacodinâmica da Naloxona

A naloxona é um antagonista opioide utilizado na reversão do coma e da depressão respiratória decorrentes da superdosagem por opioides. Seu mecanismo farmacodinâmico baseia-se no antagonismo competitivo dos agonistas nos receptores κ , σ e μ -opioides (MOR), aos quais se liga com alta afinidade, sem apresentar atividade intrínseca agonista (WHALEN *et al.*, 2016). Dessa forma, promove o rápido deslocamento de opioides previamente ligados. Estima-se que o bloqueio de cerca de 50% dos MORs seja suficiente para reversão clínica da sobredose.

A forma intravenosa (IV) apresenta maior eficácia, sendo que doses entre 0,1 e 1,5 mg/kg podem determinar antagonismo quase completo. No entanto, devido à curta duração de ação, há risco de recorrência da toxicidade após a reversão inicial, especialmente quando o opioide envolvido possui meia-vida mais longa. A duração média do efeito de 1 mg de naloxona IV é de aproximadamente 2 horas. A eficácia é menor frente a opioides de dissociação lenta dos MORs, como a buprenorfina e o carfentanil, frequentemente exigindo doses maiores ou repetidas (SAARI *et al.*, 2024).

Em indivíduos não expostos a opioides, a naloxona não produz efeitos clínicos relevantes e não induz tolerância, nem dependência física ou psicológica. Em pacientes dependentes, sua administração pode precipitar síndrome de abstinência aguda, caracterizada por inquietação, náuseas, vômitos, piloereção, lacrimação e taquicardia, constituindo seu principal efeito adverso no manejo da sobredose (WHALEN *et al.*, 2016). Assim, esse risco pode ser reduzido por meio da titulação da dose, visando restaurar a respiração e reflexos de proteção de vias aéreas, sem provocar abstinência intensa.

Além do uso emergencial, a naloxona é empregada em associação com opioides orais para desestimular o uso intravenoso e, em formulações combinadas (como oxicodona/naloxona), reduzir a constipação induzida por opioides, sem comprometer a analgesia central. Isso se deve à sua baixa biodisponibilidade oral, que restringe sua ação aos receptores opioides periféricos do trato gastrointestinal, podendo também reduzir o *drug liking* (SAARI *et al.*, 2024).

A absorção da naloxona varia consistentemente conforme a via de administração. No contexto de emergência, a via oral é evitada pela ínfima biodisponibilidade de 1-2%, devido ao intenso metabolismo de primeira passagem. A via intravenosa (IV) tem absorção imediata, atingindo concentração plasmática máxima em até 2 minutos. A via intramuscular (IM) apresenta enorme variação no tempo para concentração máxima, entre 8 e 30 minutos, com tendências centrais variando de 7,8 a 30 minutos. A via subcutânea (SC) tem absorção rápida, de 5 a 15 minutos, e a intranasal (IN) de 15 a 30 minutos, sendo sua captação mais lenta do que a intramuscular. A biodisponibilidade nasal é de aproximadamente 50% (SAARI *et al.*, 2024; WILLIAMS *et al.*, 2019)

A distribuição plasmática da naloxona é veloz e a ligação às proteínas do plasma é relativamente baixa, ocorrendo principalmente à albumina. O fármaco atravessa as barreiras hemoencefálica e hematoplacentária, com equilíbrio entre o plasma e o local de efeito no cérebro atingido em minutos. A metabolização ocorre por conjugação, com seu metabólito principal sendo a naloxona-3-glucuronídeo, farmacologicamente inativo. Embora historicamente considerada hepática, o *clearance* total da naloxona excede em muito a perfusão hepática, sugerindo biotransformação extra-hepática cujo local é desconhecido (SAARI *et al.*, 2024).

A eliminação é renal e rápida, com meia-vida de eliminação curta, geralmente entre 60 e 120 minutos, sendo o principal fator limitante da duração de ação. Cerca de 24% a 37% da dose é excretada na urina em 6 horas, 25-40% em 24 horas e 60-70% em 72 horas. É crucial ressaltar que a maioria dos dados farmacocinéticos da naloxona foram obtidos em voluntários jovens e saudáveis, sendo a variabilidade na população-alvo (pacientes com overdose e tolerância a opioides) desconhecida e os estudos em populações especiais (como pacientes com disfunção hepática) ainda escassos. (SAARI *et al.*, 2024).

Diferença das Vias de Administração

As vias de administração da naloxona utilizadas na reversão de intoxicação por opioides incluem a intravenosa (IV), intramuscular (IM), subcutânea (SC) e intranasal (IN). No cenário de emergência, a via IV costuma ser a preferida porque tem início de ação muito rápido, em até 2 minutos, além de permitir titular a dose de forma precisa (WILLIAMS *et al.*, 2019). Por isso, é a mais usada no ambiente hospitalar. Quando não é possível obter acesso venoso, recorrem-se às vias IM e subcutânea SC, que apresentam início de ação clínico geralmente entre 2 e 5 minutos, sendo eficazes no pré-hospitalar. A via IM é a preferida, pois é mais estudada, permite doses previsíveis e é facilmente administrada em grandes músculos, sendo recomendada por diretrizes de emergência (DIETZE *et al.*, 2019). A via SC possui características farmacocinéticas semelhantes à IM, mas é menos utilizada na prática clínica, servindo como alternativa quando a IM não for viável. A via IN apresenta início de ação clínico geralmente entre 5 e 10 minutos, com pico de concentração plasmática (Tmax) entre 15 e 30 minutos, e biodisponibilidade aproximada de 30% a 50% em relação à via IM. Devido à absorção limitada,

muitas vezes é necessário administrar doses maiores ou reaplicações para intoxicações graves. Apesar dessas limitações, a via IN é amplamente utilizada no contexto pré-hospitalar pela facilidade de administração (DEZFULIAN *et al.*, 2021; MCDONALD *et al.*, 2018). Vale destacar que sua absorção pode ser prejudicada por condições comuns da cavidade nasal, como obstrução, secreções, epistaxe, rinite ou uso prévio de vasoconstritores, comprometendo a eficácia inicial (DIETZE *et al.*, 2019). Ademais, volumes superiores a 0,15 mL devem ser evitados para reduzir a perda do fármaco para a faringe, garantindo melhor absorção e efeito clínico (VAN LEMMEN *et al.*, 2025).

A duração do efeito da naloxona varia conforme a via utilizada: aproximadamente 30–45 minutos pela via intravenosa, 60–90 minutos pelas vias intramuscular ou subcutânea, e valores semelhantes à intramuscular pela via intranasal, dependendo da absorção e da dose administrada (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2025). Em muitos casos, a duração da naloxona é menor do que a de opioides potentes, como o fentanil, o que pode levar à recorrência da depressão respiratória após uma melhora inicial. Por isso, pode haver necessidade de novas doses até que a ventilação esteja realmente estabilizada, ou de infusão contínua para prevenir a recidiva (SAARI *et al.*, 2024).

Quanto aos efeitos adversos, os mais graves, como edema pulmonar, arritmias e convulsões, tendem a ocorrer com doses mais altas ou com administração muito rápida, especialmente pela via IV (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2025). A via IN geralmente causa menos agitação intensa, mas pode ser menos eficaz em intoxicações graves e exigir doses repetidas (STRAUSS *et al.*, 2024). Nas vias IM e SC, podem surgir reações locais inespecíficas, como dor, edema e eritema no local da injeção. Além disso, podem ocorrer náuseas, vômitos,

sudorese, tremores, taquicardia, hipertensão, irritabilidade e agitação, independentemente da via de administração (SAARI *et al.*, 2024).

Por fim, é essencial considerar o contexto clínico, o estado do paciente e os recursos disponíveis para escolher a via de administração mais adequada. A escolha influencia diretamente o início de ação, a biodisponibilidade e a duração do efeito da naloxona, bem como a necessidade de reaplicações e o risco de efeitos adversos. Independentemente da via utilizada (intravenosa, intramuscular, subcutânea ou intranasal), o objetivo principal é sempre restaurar a ventilação de forma rápida, segura e eficaz, garantindo a estabilização clínica do paciente.

Implicações Clínicas da Curta Meia Vida da Naloxona Comparada com a Meia Vida Longa dos Opioides

A naloxona apresenta farmacocinética marcada por início rápido de ação, porém com meia-vida curta, variando de 30 a 80 minutos por via intravenosa e cerca de 60 a 90 minutos pelas vias intramuscular e subcutânea (BRUNTON *et al.*, 2018). Já formulações intranasais, como o NARCAN®, demonstram meia-vida discretamente maior, em torno de 1,9 a 2,2 horas, pela absorção mais lenta pela mucosa nasal e maior variabilidade interindividual (RYAN & DUNNE, 2018). A curta meia-vida da naloxona explica o risco de renarcotização sempre que o opioide agonista permanece ativo por período superior ao do antagonista, o que pode exigir redoses ou inclusive infusão contínua. Esse risco é amplificado no contexto atual de uso crescente de opioides sintéticos altamente lipofílicos, como o fentanil e seus análogos, que são moléculas altamente lipossolúveis e penetram rapidamente no cérebro. Essas características estão associadas a perfis microfarmacocinéticos atípicos, capazes de dificultar o antagonismo competitivo pela naloxona e tornar a reversão mais

difícil, podendo exigir doses múltiplas ou mais elevadas. Essa combinação de elevada lipossolubilidade, rápida distribuição para o SNC e dinâmica local agonista-antagonista desfavorável contribui diretamente para o risco de retorno da toxicidade mesmo após melhora inicial (GILL *et al.*, 2019).

As meias-vidas dos principais opioides variam amplamente e determinam, de forma direta, a estratégia de monitorização após reversão. Opioides de duração curta, como morfina (meia-vida de cerca de 2h), tendem a exigir observação mais breve; entretanto, fármacos de meia-vida longa — especialmente metadona, com eliminação que pode variar entre 15 e 40 horas — impõem risco elevado de recorrência de toxicidade após o término da ação da naloxona (BRUNTON *et al.*, 2018). Já quanto aos opioides altamente lipofílicos, como fentanil, doses iniciais e cumulativas mais altas de naloxona têm sido utilizadas e podem ser necessárias para uma reversão adequada da toxicidade (MOE & GODWIN, 2020). Assim, a relação entre a meia-vida do opioide ingerido e a meia-vida do antagonista é um dos pilares da tomada de decisão no manejo da intoxicação aguda.

Recomendações e Diretrizes

O uso da naloxona está indicado para reverter completa ou parcialmente a depressão induzida por opioides, classicamente composta pela presença de pupilas puntiformes, inconsciência e depressão respiratória (UNODC & WHO, 2013). Esse medicamento pode ser usado por via endovenosa, intramuscular ou subcutânea. Por ser um antagonista opioide essencialmente puro, não apresenta atividade farmacológica expressiva quando usado em outras situações. A naloxona não causa dependência e não é passível de abuso (UNODC & WHO, 2013).

O foco primário de um quadro de intoxicação por opioide é a manutenção da via aérea e a

oxigenação do paciente, com adjuvância da naloxona (UNODC & WHO, 2013). A dosagem inicial de naloxona deve ser de 0,4mg a 2mg por via endovenosa. Caso não seja obtido o grau de neutralização ou melhora da função respiratória, a dose pode ser repetida em intervalos de 2 a 3 minutos. Caso não haja melhora após administração total de 10mg de naloxona, o diagnóstico de toxicidade por opioides deve ser questionado (BOYER, 2012). Sua duração varia de 30-90 minutos, o que normalmente é suficiente para reverter completamente uma intoxicação por opioide de ação rápida, entretanto, em caso de abuso de opioides de longa duração, novos bolus da medicação devem ser administradas (UNODC & WHO, 2013).

Em paradas cardiorrespiratórias (PCR) em ritmos não chocáveis - assistolia ou atividade elétrica sem pulso -, a intoxicação por opioides é uma causa potencialmente reversível e que deve ser prontamente manejada. Segundo a *American Heart Association*, o uso da naloxona nesses casos – PCR secundária à overdose de opioides - não deve ser administrado de maneira isolada. O manejo do paciente ser feito de maneira que priorize o reconhecimento precoce da PCR, realizando compressões de alta qualidade e ventilações adequadas. O uso da naloxona é importante, desde a sua administração não atrase o início da ressuscitação cardiopulmonar (AMERICAN HEART ASSOCIATION, 2025).

Além disso, é aceitável que a administração de naloxona seja administrada não só por socorristas, bem como por leigos; estudos observacionais demonstraram que programas comunitários de distribuição de naloxona estão associados a menores taxa de mortalidade. Não obstante, há a recomendação de que crianças e adultos que forem submetidos ao tratamento com naloxona recebam, após alta e melhora clínica, um medicamento dessa classe para controle e recidiva. Esse fato se dá por conta do ma-

ior risco de overdose fatal subsequente, a qual pode acontecer nos primeiros dias após a overdose inicial (AMERICAN HEART ASSOCIATION, 2025).

Titulação, Monitorização e Resposta aos Opioides Sintéticos Potentes

Titulação

A titulação deve ser feita para restaurar a respiração, evitando a precipitação de abstinência aguda, especialmente em pacientes dependentes. Sinais de abstinência incluem agitação, náusea, vômitos, sudorese, taquicardia, hipertensão e desconforto significativo. Para minimizar esses efeitos, recomenda-se usar a menor dose eficaz de naloxona, restaurando apenas a ventilação e reflexos de proteção de vias aéreas, sem buscar plena reversão do estado mental. (SKOLNICK, 2022).

A dose inicial recomendada é 0,4–2 mg IV, podendo ser repetida a cada 2–3 minutos até restauração da ventilação adequada. Em casos de overdose por opioides sintéticos ultra-potentes (fentanil, nitazenos), frequentemente são necessárias doses maiores ou infusão contínua. Modelos farmacológicos sugerem que doses IM de 5–10 mg podem ser necessárias para exposições elevadas de fentanil, pois doses convencionais (2 mg IM ou 4 mg IN) podem ser insuficientes para rápida reversão. A titulação deve ser guiada pela resposta clínica, priorizando a restauração da respiração sem precipitar abstinência aguda. Se não houver resposta após 10 mg, deve-se reconsiderar o diagnóstico de intoxicação por opioides (SKOLNICK, 2022).

Monitorização

Devido à curta duração da naloxona em relação a muitos opioides sintéticos, é fundamental manter vigilância contínua após reversão inicial, pois há risco significativo de recorrência da depressão respiratória. Doses repetidas ou infusão contínua podem ser necessárias, especialmente com opioides de ação prolongada ou

sintéticos ultra-potentes. O transporte hospitalar é recomendado para monitorização e manejo adicional, incluindo suporte ventilatório se necessário (BRITCH & WALSH, 2022).

Resposta a Opioides Sintéticos Potentes

A última década testemunhou uma transição marcante no perfil epidemiológico das overdoses por opioides, com predominância crescente de opioides sintéticos altamente potentes, como fentanil e seus análogos (carfentanil, acetil-fentanil). Esses compostos apresentam potência dezenas a milhares de vezes maior que a morfina e se tornaram o principal motor da mortalidade por overdose em diversos países. Vale ressaltar que o manejo moderno da overdose envolve não apenas naloxona, mas um modelo integrado de vigilância, protocolos rápidos de reanimação respiratória, infusões contínuas e estratégias de redução de danos (BRITCH & WALSH, 2022).

Lembrando que as principais complicações clínicas associadas aos opioides sintéticos envolvem: edema agudo de pulmão pós-reversão, risco de abstinência precipitada, risco elevado de renarcotização e bradicardia e eventos arrítmicos. Assim, enfatiza-se que overdoses por fentanil frequentemente exigem doses cumulativas maiores. Necessitando de estratégias inteligentes com dose inicial intravenosa ou intramuscular, seguida de escalonamento rápido a cada 2 a 3 minutos, associada à ventilação mecânica no mesmo momento. Após reversão dos sintomas e efeito da Naloxona, recomenda-se uso de infusão contínua de naloxona, sendo esta indispensável após reversão inicial quando a

overdose envolve fentanil, metadona, ou análogos de ação longa, há recorrência da seditação após bolus, ou quando houve necessidade de transporte prolongado ou intubação.

Diante de casos extremos, tais quais usuários crônicos, usar titulação mais lenta pode evitar síndrome de abstinência abrupta; já em gestantes, evitar administração antes do parto.

A resposta eficaz à overdose por opioides sintéticos potentes exige um modelo integrado que combine a intervenção rápida na via aérea, aliada a reversão titulada com naloxona em doses potencialmente altas, infusões contínuas e monitorização prolongada, além de uma abordagem integrada pós-alta com tratamento da dependência e auxílio psicossocial (BRITISH & WALSH, 2022).

CONCLUSÃO

O presente capítulo reforça a naloxona como pilar central na reversão da depressão respiratória aguda por opioides. Seu mecanismo antagonista competitivo a torna indispensável, especialmente diante do avanço de sintéticos potentes como o fentanil. A curta meia-vida da naloxona, em contraste com a longa ação de muitos opioides, exige monitorização contínua e, frequentemente, o uso de redoses ou infusão contínua para evitar a renarcotização. O manejo eficaz deve, assim, priorizar a ventilação e a titulação da dose, visando restaurar a respiração sem precipitar abstinência severa. A expansão de programas comunitários de distribuição da naloxona é crucial como estratégia de redução de danos para combater essa crise de saúde pública.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMERICAN HEART ASSOCIATION. Part 10: Adult and Pediatric Special Circumstances of Resuscitation. In: 2025 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*, v. 152, (suppl_2), 2025. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001380.

BOYER, E. W. Management of Opioid Analgesic Overdose. *New England Journal of Medicine*, v. 367, n. 2, p. 146-155, 2012. DOI: 10.1056/NEJMr1202561.

BRITCH, S. C., WALSH, S. L. Treatment of opioid overdose: current approaches and recent advances. *Psychopharmacology (Berl)*. v. 239, n. 7, p. 2063-2081, 2022. DOI: 10.1007/s00213-022-06125-5.

BRUNTON, L. L., HILAL-DANDAN, R., KNOLLMANN, B. C, eds. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 13th ed. New York: McGraw-Hill; 2018. Trechos disponíveis em: <https://accessmedicine.mhmedical.com>. Acesso em: 01 novembro 2025.

DAILYMED. Naloxone Hydrochloride Injection, USP: drug label information. DailyMed, 2025. Disponível em: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=201fdef-1736-4e52-9d7d-de14292547fd>. Acesso em: 1 dez. 2025.

DEZFULIAN, C. *et al.* Opioid-Associated Out-of-Hospital Cardiac Arrest: Distinctive Clinical Features and Implications for Health Care and Public Responses: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*, v. 143, n. 16, p. e836–e870, 2021. DOI:10.1161/CIR.0000000000000958.

DIETZE, P., *et al.* Effect of Intranasal vs Intramuscular Naloxone on Opioid Overdose: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. v. 2, n. 11, p. 1914977, 2019. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2019.14977.

GILL, H., KELLY, E., HENDERSON, G. How the complex pharmacology of the fentanyls contributes to their lethality. *Addiction*. v. 114, n. 9, p. 1524-1525, 2019. DOI: 10.1111/add.14614.

MCDONALD, R., *et al.* Pharmacokinetics of concentrated naloxone nasal spray for opioid overdose reversal: Phase I healthy volunteer study. *Addiction*, v. 113, n. 3, p. 484-493, 2018. DOI: 10.1111/add.14033.

MOE, J. *et al.* Naloxone dosing in the era of ultra-potent opioid overdoses: a systematic review. *CJEM*, v. 22, n. 2, p. 178-186, 2020.

NIELSEN, S. *et al.* Behavioural Effects and Naloxone Effectiveness With New Synthetic Opioids. *Drug Alcohol Review*, v. 45, n. 1, p. e70040, 2025. DOI: 10.1111/dar.70040.

OPIOID OVERDOSE: preventing and reducing opioid overdose mortality. Discussion paper UNODC/WHO 2013. Disponível em: <https://www.unodc.org/docs/treatment/overdose.pdf>. Acesso em: 30/11/25.

RYAN, S. A., DUNNE, R. B. Pharmacokinetic properties of intranasal and injectable formulations of naloxone for community use: a systematic review. *Pain Management*, v. 8, n. 3, p. 231-245, 2018. DOI: 10.2217/pmt-2017-0060.

SAARI, T. I.; STRANG, J.; DALE, O. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of naloxone. *Clinical Pharmacokinetics*, v. 63, n. 4, p. 397–422, 2024. DOI: 10.1007/s40262-024-01355-6.

SKOLNICK, P. Treatment of overdose in the synthetic opioid era. *Pharmacology Therapeutics*, v. 233, p. 108019, 2022. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2021.108019.

STRAUSS, D. G., LI, Z., CHATURBEDI, A., *et al.* Intranasal Naloxone Repeat Dosing Strategies and Fentanyl Overdose: A Simulation-Based Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*, v. 7, n. 1), p. 2351839, 2024. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2023.51839.

VAN LEMMEN, M. A. *et al.* A comparison of intramuscular (Zimhi) and intranasal naloxone (Narcan) in reversal of fentanyl-induced apnea: a randomized, crossover, open-label trial. *Nat Commun*, v.16, n. 1, p.4659, 2025. DOI: 10.1038/s41467-025-59932-7.

WHALEN, K.; FINKEL, R.; PANAVELIL, T. A. *Farmacologia ilustrada*. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2016.

WILLIAMS, K. *et al.* Evidence-Based Guidelines for EMS Administration of Naloxone. *Prehospital Emergency Care*, v. 23, n. 6, p. 749-763, 2019. DOI: 10.1080/10903127.2019.1597955.